Aus dem Röntgeninstitut (Oberarzt Dr. A. Kohler) der Chirurgischen Universitätsklinik München (Vorstand: Professor Dr. G. Magnus).

Über physikalische u. chemische Maßnahmen zur Herabsetzung der Strahlenempfindlichkeit der Haut bei Anwendung durchdringender Strahlen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

der Hohen medizinischen Fakultät

der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Adolf Edeling

aus Dessau.

1940

Druck: A. Roßteutscher, Coburg.

Aus dem Röntgeninstitut (Oberarzt Dr. A. Kohler) der Chirurgischen Universitätsklinik München (Vorstand: Professor Dr. G. Magnus).

Über physikalische u. chemische Maßnahmen zur Herabsetzung der Strahlenempfindlichkeit der Haut bei Anwendung durchdringender Strahlen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

der Hohen medizinischen Fakultät

der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Adolf Edeling

aus Dessau.

1940

Druck: A. Roßteutscher, Coburg.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Fast ebenso lange, wie die Röntgen- und Radiumstrahlen als Therapeutikum in Verwendung sind, sucht man nach einer Möglichkeit, die mit der Bestrahlung leicht auftretenden Hautschädigungen zu vermindern oder aufzuheben, ohne jedoch dadurch die Wirksamkeit in der Tiefe, d. h. also an den zu bestrahlenden Angriffspunkten zu verringern.

Man hat dieses Problem von den verschiedensten Seiten aus in Angriff genommen. Die Filterung nahm lange Zeit das Hauptinteresse in Anspruch; Einfeld- und Mehrfeldbestrahlung traten in Konkurrenz; große und kleine Felder wurden gegeneinander abgewogen; protrahierte und fraktionierte Applikation auf ihre diesbezügliche Wirksamkeit untersucht; Nah- und Fernbestrahlung unter dem gleichen Gesichtspunkt erörtert und schließlich die Möglichkeit einer Immunisierung oder Desensibilisierung der Haut erwogen. Chemische und physikalische Mittel sowie Kombinationen aus beiden wurden in den Dienst dieser Frage gestellt, und es ergab sich im Laufe der Jahre eine ganze Anzahl von Methoden, die an dem heutigen Erfolge der Tiefentherapie in starkem Maße beteiligt und aus dem Bestrahlungsgebiet als solchem nicht mehr hinwegzudenken sind.

Um eine gewisse Ordnung bei der erheblichen Anzahl der Verfahren zu gewährleisten, empfiehlt sich eine Gruppierung, die hier folgendermaßen angewandt werden soll: zunächst werden die Methoden behandelt, die einen Einfluß auf die Strahlen selbst, auf deren Zusammensetzung und Anordnung haben, und im Anschluß daran die Möglichkeiten, die den Organismus, etwa im Sinne einer Stoffwechselveränderung, für die Strahlenaufnahme vorbereiten sollen. Wenn dieses Prinzip nicht in allen Punkten strikt durchführbar ist, so liegt das daran, daß sich die beiden Gruppen in manchen Verfahren überschneiden.

Bei dem Prinzip der Filterung ging man von der Erkenntnis aus, daß die aus der Strahlenquelle austretenden Strahlen ein heterogenes Gemisch von weichen, d. h. besonders oberflächenwirksamen und harten, d. h. vorzüglich tiefenwirksamen Strahlen darstellen. Zur Schonung der Haut mußte man also nach Möglichkeit diese weichen Strahlen auszuschalten versuchen, und dieses Vorhaben gelang durch die Einschaltung

eines Metallfilters zwischen Röhre und Haut. Die Wirkung des zwischengeschalteten Metalls beruht aber nicht auf einem eigentlichen Filterungs-, d. h. Eliminierungsvorgang, sondern auf dem Bestehen einer Absorptionsdifferenz zwischen den verschiedenen Strahlenqualitäten; das bedeutet also: eine Aussonderung der weichen Strahlen ist ohne eine Beeinträchtigung der harten nicht möglich; das Gemisch wird als Ganzes geschwächt. Ein weiterer Verlust der Intensität tritt außerdem in beträchtlichem Maße durch Streuung ein, die aber im Gegensatz zur Absorption nicht von der Wellenlänge, sondern ausschließlich vom Filtermedium abhängt.

Versuche mit den verschiedensten Metallsorten haben ergeben, daß alle Metalle mit geringem Atomgewicht eine besonders starke Streuwirkung haben, für die Verwendung als Filter also nicht in Betracht kommen. Aber auch von den Schwermetallen haben eine große Anzahl die Eigenschaft, tiefenwirksame Strahlen selektiv zu absorbieren; d. h. der Absorptionskoeffizient, der normalerweise der dritten Potenz der Längenwelle entspricht, wird durch sie erheblich vergrößert. Als brauchbar für die Praxis haben sich lediglich Cu, Zn, Fe und Ni erwiesen. Auch von mancher Seite vorgeschlagene Kombinationsfilter aus verschiedenen Metallzusammensetzungen haben sich als wenig vorteilhaft gezeigt.

Die Beantwortung der Frage nach der Stärke des Filters ergibt sich aus der Feststellung, daß mit Zunahme der Filterdicke der Strahlenverlust größer wird. Es gilt also eine Stärke zu finden, die bei Erzielung einer möglichst hohen Tiefendosis einen ausreichenden Hautschutz gewährt. Als Maß für die Erreichung dieses Zieles gilt der Homogenitätspunkt. Dieser stellt eine Filterung bis zu dem Moment dar, an dem das Maximum an Härte erreicht ist und eine fortgesetzte Filterung nur die Intensität der Strahlen im gleichen Prozentsatz vermindert. Die Filterung über den Homogenitätspunkt hinaus bedeutet also nur einen Streuverlust, aber keine Veränderung der spektralen Zusammensetzung. In der Praxis ergibt sich die Feststellung des Homogenitätspunktes aus der Bestimmung der Halbwertschicht, die naturgemäß vom Filtermaterial abhängig ist und beispielsweise für das vielgebrauchte Cu bei einer Spannung von 70 bis 200 KV zwischen Werten von 0,05 bis 1,2 schwankt.

Daß diese bis zum Homogenitätspunkt gefilterten Strahlen theoretisch noch nicht homogen sind, sondern immer noch ein Gemisch darstellen, spielt i. p. keine Rolle.

Ein gewisser Ausgleich des Absorptionsverlustes tritt bei der Tiefenstrahlung durch den Streuzusatz ein.

Zur Beseitigung der im übrigen nicht sehr schädlichen Sekundärstrahlen des Filters empfiehlt sich die Zwischenschaltung einer absorbierenden Schicht zwischen Filter und Haut, am besten Al.

Die Lösung der Filterfrage führt also zu dem Ergebnis, daß infolge der gesteigerten Durchdringungsfähigkeit der Strahlen sich das Verhältnis der Hautbelastung zur Wirkungsdosis am Herd bessert, daß also bei gleichbleibender Herddosis die Strahlenmenge an der Hautoberfläche niedriger gehalten werden kann.

Ein weiteres Moment für die Vergrößerung der Tiefenwirksamkeit, bezw. für den Hautschutz liegt in der Wahl des Abstandes des Fokus von der Haut.

Die Grundlagen für diese Maßnahmen findet man in dem Gesetz, daß die Intensität der Strahlen dem Quadrat der Entfernung umgekehrt proportional ist. Die Differenz bei geringem FHD ist also zwischen Haut und Herd sehr groß, bei weitem Abstand beinah ausgeglichen, was sich aus folgendem Beispiel ergibt: nimmt man die FHD mit 10 cm an, die Haut-Herdstrecke mit der gleichen Entfernung, so ergibt sich ($20^2 : 10^2 = 4$) eine vierfache Belastung der Haut dem Herd gegenüber. Wählt man als FHD aber 50 cm, als Haut-Herdstrecke wiederum 10 cm, so beträgt die Differenz ($50^2 : 40^2 = 1{,}5$) nur annähernd das anderthalbfache, Eine Vergrößerung der FHD führt folglich trotz einer absoluten Intensitätsverminderung zu einer relativen Vermehrung der Herdwirksamkeit. Ist die Differenz zwischen beiden Abständen annähernd ausgeglichen, was praktisch bei etwa 50 cm FHD der Fall ist, dann hat eine weitere Vergrößerung des Abstandes keinen Nutzen mehr, man müßte im Gegenteil die Röhre nur länger oder stärker belasten.

Des weiteren haben die Untersuchungen über den Einfluß der zeitlichen Verteilung der Strahlen ergeben, daß die damit erzielbare Ausnutzung der Erholungsmöglichkeiten des Gewebes nach mittleren, langsam applizierten Dosen eine wesentliche Steigerung der Toleranz zur Folge hat. Während für die einmalige Bestrahlung die normale HED, d. h. die Erythemmenge, bei 600 r liegt, sind bei Anwendung der Fraktionierung und Protrahierung Applikationen von 5000 bis 6000 r möglich.

Unter Fraktionierung versteht man die Unterteilung der Gesamtdosis in einzelne, zeitlich getrennte Teildosen. Wenn dieses Verfahren an sich schon eine weitgehende Schonung des gesunden Gewebes zur Folge hat, so wird ein weiterer Vorteil seiner Anwendung durch die Tatsache gewährleistet, daß bei einer über lange Zeit sich erstreckenden Strahlenwirkung viele Tumorzellen in der Mitose als in einem Stadium getroffen werden, in dem sie radiosensibler sind, als das umgebende gesunde Gewebe mit der geringen Teilungsfrequenz seiner Zellen.

Die Protrahierung, d. h. die Strahlenverabreichung von geringer Intensität und langer Dauer beansprucht im Röntgenverfahren nicht mehr die gleiche Bedeutung wie früher, während sie in der Radiumtherapie schon wegen der geringen Menge des zur Verfügung stehenden Materials zu berücksichtigen ist. Die Gefahr einer zu starken Protrahierung liegt darin, daß bei einer Verzettelung der Dosis die grade im Mitosestadium starke Erholungstendenz der Zellen die Vorteile einer geringeren Hautschädigung überwiegt; es können Gewebsnoxen ohne befriedigenden Einfluß auf den eigentlichen Herd entstehen.

Die Toleranz steigt also mit der Verringerung der Intensität der Strahlen und mit der Verlängerung der Intervalle.

Die C o u t a r d ' sche Methode hat sich diese beiden Möglichkeiten zu eigen gemacht und sie besteht in der täglichen langsamen Verabfolgung einer mittleren durchdringenden Strahlenmenge. Diese erreicht man mit der Filterung über den Homogenitätspunkt hinaus und durch die Wahl einer FHD von 60 bis 100 cm. Die Intensität ist dabei so gering, daß man zur Applikation einer Teildosis ein bis zwei Stunden braucht. Auf diese Weise ist es möglich, im Verlauf einiger Wochen ein Mehrfaches der HED zu verabreichen, ohne das Auftreten einer Dermatitis befürchten zu müssen, und das Auseinanderrücken der Belastbarkeit der Epidermis und des Bindegewebes erlaubt, die Strahlenmengen bis zur Epitheliolyse zu steigern, ohne die Gefahr einer tiefergehenden oder bleibenden Schädigung zu erwarten. Auch die Allgemeinerscheinungen sind äußerst gering und die toxische Wirkung der Strahlen auf den Gesamtorganismus erscheint wesentlich vermindert.

Die Eigenschaft der Röntgenstrahlen, einmal mit der Entfernung vom Fokus im quadratischen Verhältnis an Intensität zu verlieren und außerdem ihre starke Schwächung im Gewebe bringt es mit sich, daß bei Anwendung nur eines Einfallsfeldes

die Strahlenmenge in der Tiefe erheblich geringer ist als auf der Haut. Bevor also eine letale Dosis für den Tumor in der Tiefe erreicht ist, wäre die Toleranzgrenze des zwischen Tumor und Röhre liegenden Gewebes vielfach bereits überschritten.

Diese Schwierigkeiten ließen sich durch den Ausbau der Mehrfeldbestrahlung weitgehend beseitigen.

Setzt man den Herd von mehreren Seiten aus unter Kreuzfeuer, so kommt man durch die Summation der Tiefendosen zu dem gewünschten Ziele, ohne sogar in manchen Fällen volle Erythemmengen anwenden zu müssen. Wichtig ist bei diesem Verfahren vor allen Dingen, Lokalisation und Ausdehnung des Erkrankungsherdes genauestens festzulegen, um nutzlose, ja sogar schädliche Belastung des gesunden Gewebes zu vermeiden.

Die Zweiseitenbestrahlung von gegenüberliegenden Strahlenquellen ist nur dann gerechtfertigt, wenn bei geringen Körperdurchmessern eine homogene Durchstrahlung gewährleistet ist. Andernfalls würde in der Herdmitte eine geringere Intensität herrschen, als am Rande; und die dem Einfallsfeld nahen, gesunden Gewebe würden stärker geschädigt als das Zentrum.

Bemerkenswerte Schwierigkeiten bestehen bei solchen Tumoren, die oberflächennahe an großen Körperdurchmessern liegen. Um eine homogene Durchflutung eines solchen Tumors zu erzielen, ist die Anwendung einer stark durchdringenden Strahlung notwendig, die aber wiederum den Nachteil hat, über das Ziel hinaus zu schießen und Schädigungen empfindlicher Organe in der Tiefe sowie Störungen im Allgemeinbefinden zu verursachen. Um diese Noxen zu vermeiden, hat H o h l f e l d e r eine Doppelung in Form schräg zueinander liegender Felder angegeben; d. h. durch Wechseln der Einfallsrichtung der Strahlen und des damit verbundenen Divergierens des Bündels hinter dem Tumor wird eine Verteilung der Dosis auf ein großes Körpervolumen, also eine Verdünnung und damit eine Verminderung der toxischen Wirkung erzielt. Einen bemerkenswerten Fortschritt in dieser Richtung (G ü n s e l) bildet die Pendeltherapie von K o h l e r , die im Folgenden noch besonders Erwähnung finden wird.

Mit der Zunahme der Herdtiefe ist eine Vermehrung der Einfallfelder erforderlich, wenn es gelingen soll, die Nutzdosis zu steigern und örtlich voll wirksam zu verwenden. Selbstverständlich mehren sich mit der Zunahme der Feldzahl auch die Möglichkeiten falscher Einstellungen und die Gefahren verhängnisvoller Überschneidungen.

Seitz und Wintz haben eine solche Mehrfelderaufteilung angegeben und damit außerdem eine Kompressionsanämie kombiniert, indem sie den Röntgentubus als einen mit Bleigummi ausgekleideten und unten mit einer Holzplatte verschlossenen Pyramidenstumpf auf die Haut pressen. Es ließ sich hierbei eine Toleranzerhöhung um 15 % feststellen, und die Autoren fordern eine einmalige konzentrierte Applikation einer vollen Erythemdosis, mit der sie die notwendigen 110 % der HED für den Herd erreichen wollen. Daß dabei Hautschädigung und Herdwirkung im günstigsten Verhältnis stehen, wird von anderer Seite bezweifelt.

Die Großfernfeldermethoden nach Krönig-Friedrich und Dessauer-Warnekros werden wegen ihrer Wahl sehr großer Felder dadurch ungünstig beeinflußt, daß der zunehmende Divergenzverlust an den Rändern der Strahlenkegel keine gleichmäßige Strahlenverteilung auf der Haut gewährleistet und die Differenzen zu den Standardmengen sich schwer berechnen lassen. Selbstverständlich nehmen mit der Zunahme der Feldgröße auch die allgemeinen unerwünschten Wirkungen zu.

Deshalb hat man sich zur Beschränkung der Verschiebungsmöglichkeiten im Allgemeinen mit möglichst kleinen Flächen zu begnügen und einen zueinander möglichst spitzen Einfallswinkel zu wählen.

Eine Methode mit praktisch unendlich vielen Einfallsfeldern stellt die vorhin schon erwähnte Pendeltherapie von Kohler dar, zu der Mayer und Pohl schon vor dem Kriege die ersten Anregungen gaben.

Ihre Wirkung beruht darauf, daß sich die Röntgenröhre um das Bestrahlungsfeld als Zentrum dreht. Dadurch ist die Bestrahlung des Herdes eine immer gleichmäßig intensive, die der Haut und des dazwischenliegenden Gewebes aber wird mit der Zunahme des Radius und des Umlaufsweges geringer. Das Optimum würde sich dabei durch eine Rotation um 360° ergeben. Diese ist aber in praxi kaum durchführbar und man wird bemüht sein, die Drehung so zu wählen, daß die Toleranzdosis der Haut nicht durch die zur Therapie notwendige Strahlenmenge überschritten wird.

Günsel weist darauf hin, daß zum Unterschied von der gewöhnlichen Tiefentherapie nicht nur die Feldgröße, sondern auch die Form des Feldes einen maßgeblichen Faktor für die

Dosis darstellt. Die Strahlenintensität fällt hinter dem Rotationszentrum stark ab und während bei der sonst üblichen Tiefenbestrahlung die Felder eine Größe von 400 cm^2 erreichen, liegt die Feldgröße bei der Pendeltherapie zumeist um 25 cm^2. Das Verhältnis von Oberflächen- zu Herddosis ist also ein außerordentlich günstiges. Die Strahlenmenge am Zentrum kann bei genügend kleiner Feldbreite und großem Pendelwinkel sogar über der an den Hautpartien gemessenen liegen. Weiter wird festgestellt, daß das Bestrahlungsmaximum nur bei einer vollen Umdrehung genau in der Zylinderachse wirksam ist, bei der Wahl eines geringeren Winkels aber der Röhre etwas näher rückt. Daraus folgt, daß man mit Abnahme des Pendelwinkels das Zentrum etwas hinter den eigentlichen Herd einstellen muß. Zur Errechnung der Herddosis wird man praktischerweise zu einem indirekten Verfahren greifen, denen die Tabellen von Grebe und Nitzge zu Grunde liegen. Diese setzen lediglich die Kenntnis der WWS, der EFD in 50 cm Entfernung, der FHD und der Feldgröße voraus. Unter Berücksichtigung dieser Punkte ergibt sich aus dem Intensitätsfaktor die Strahlenmenge am Herd. Eine direkte Messung ist zwar möglich, aber mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden.

Die Erfahrungen mit dieser Methode an zum großen Teil sehr ungünstig liegenden Fällen tiefsitzender Tumoren waren sehr erfreulich; zunächst, was den Bestrahlungserfolg als solchen anbetraf, dann aber auch in Bezug auf die geringen Allgemeinerscheinungen, die, falls überhaupt vorhanden, leicht überwunden werden konnten. Kohler führt die guten Resultate auf die günstige Form der herdwirksamen Strahlenkurve zurück, die der bei der Kontaktbestrahlung und Radiumanwendung an oberflächlichen Tumoren ähnelt.

Pfahler geht bei der von ihm angegebenen Methode von der Kingery'schen Regel aus, daß ein Absinken des Strahleneffektes im Sinne des Massenwirkungsgesetzes vor sich geht. Er berücksichtigt also besonders das Erholungsmoment. Nach der Gabe einer vollen Erythemdosis verabreicht er in einem Abstand von 3 bis 8 Tagen zwei weitere Bestrahlungen, die gerade die Toleranzgrenze wieder erreichen. Die dazu nötigen Werte entnimmt er der sog. Erholungskurve.

Ein andere Technik des Hautschutzes soll darin bestehen, Dosen zu applizieren, die den Schwellwert grade erreichen, bei weitem aber nicht die Toleranzdosis. Sie basiert auf der Annahme des Arndt-Schulze'schen Gesetzes, nach dem bei kleinen

Dosen von Giften ein Förderungsreiz eintritt; diese These ist röntgen-experimentell widerlegt. Die Erfolge, die man mit diesem Mittel zu sehen glaubte, sind hauptsächlich darauf zurückzuführen, daß es sich bei einer nach einem derartigen Funktionsreiz anscheinend zustandekommenden vermehrten Produktion von Stoffen lebender Zellen in Wirklichkeit um Abbauprodukte zugrundegegangener Einheiten handelt. Es besteht die Gefahr, daß die Reizwirkung nur eine vorübergehende, die Depression des Gewebes aber eine dauernde Folgeerscheinung ist. Hingegen ist ein von anderer Seite angegebenes „Wildwerden" bösartiger Neoplasmen nicht anzunehmen.

Aus photo-mechanischen Erfahrungen ergab sich eine andere Art des Hautschutzes, die von K ö h l e r vorgeschlgagen wurde.

Eine Röntgenröhre mit sehr großem Brennpunkt liefert auf einer photographischen Platte, der ein Metallnetz direkt anliegt, einen scharfen Bildschatten ebendieses Netzes. Steht die Röhre indessen einige Zentimeter über dem Netze und liegt dieses der Platte nicht direkt an, sondern in einer Entfernung von 4 oder 5 Zentimeter, so erhält man eine gleichmäßig belichtete Platte ohne Netzschatten.

Für die Praxis ergibt sich daraus Folgendes: ein unter der Haut liegender Tumor wird von einer Röhre mit großem Fokus durch ein der Haut anliegendes Metallnetz in dem angegebenen Abstande bestrahlt; dadurch sind die oben gestellten Forderungen erfüllt. Die Haut wird durch das Netz teilweise geschützt, während die Wirkung in der Tiefe eine gleichmäßige ist. Die in den Maschenlücken entstehenden Schädigungen der Haut können durch das umgebende gesunde Gewebe leicht regeneriert werden. Ein Anpressen des Netzes empfieht sich, um 1. nur eine punktförmige Verbrennung, bezw. Reizwirkung zu erzielen und 2. um außerdem eine gewisse Anämisierung zu erreichen. Als notwendig hat sich die Anwendung eines Filters erwiesen, um die Sekundärstrahlen auszuschalten, die vom Netz ausgehen und bei hochpotenzierten Dosen die Haut schädigen können.

Für die Praxis empfiehlt K ö h l e r möglichst unbiegsame Netze aus dreikantigem Eisendraht von 1 mm Durchmesser und einer inneren Maschenweite von 2,5 mm. Das Anpressen von Netz und Filter geschieht zweckdienlich durch einen Glaszylinder. Um eine Röhrenüberlastung durch eine 10- bis 15-fache Dosis zu vermeiden, wird geraten, mehrere Röhren hintereinander einzuspannen und möglichst gleichmäßig zu zentrieren.

Der Einwand, daß bei den angegebenen Netzmaßen die Hälfte der Strahlen vom Netz selbst absorbiert wird, dürfte in Anbetracht der erheblichen Dosen kaum ins Gewicht fallen. Ebensowenig ist aus diesem Grunde anzuraten, ein Netz mit größeren Maschen und aus dünnerem Draht herzustellen, da dadurch die Gefahr einer irreparablen Hautschädigung näher rückt. Es ist selbstverständlich, größtmögliche Sauberkeit walten zu lassen, um ein zusammenfließendes Ulcus durch Infektion zu verhindern.

Im Jahre 1905 beschäftigte sich R. Werner erstmalig mit dem Problem der Immunisierung gegen eine Strahlenwirkung.

v. Gröer bezweifelt allerdings, daß es sich bei diesen von Werner angegebenen Möglichkeiten um eine eigentliche Immunisierung handelt. Er nimmt vielmehr an, daß durch die vorhergehenden Entzündungen eine polyvalente, allmählich abklingende Unterempfindlichkeit gegen neue Entzündungen der Haut entstanden ist und stellt für diesen Vorgang den Begriff der „Adiaphorie" auf. Auch Holthusen ist der Ansicht, daß für eine Desensibilisierung auf dem Wege der Gewöhnung an Radium- oder Röntgenstrahlen keine genügenden Unterlagen vorhanden sind.

Werner ging aber bei seinen Versuchen von dem Grundsatz aus, daß Reize, die bei einer gewissen Dosis zur Sensibilisierung führen, bei fortgesetzter Anwendung eine Immunisierung hervorrufen, d. h. das hypertrophische Stadium muß überwunden werden und eine Anpassung an das Trauma zustande kommen. Und zwar dadurch, daß die spezifisch reizempfindlichen Zellen zu Grunde gehen, die resistenten aber hypertrophieren. Er hat sich von diesem Standpunkt ausgehend mit den verschiedensten Modifikationen zur Erreichung einer Immunisierung befaßt.

1. ließ er durch einen Äther- oder Chloräthylspray die Haut zwei Mal täglich 2 bis 3 Wochen hindurch gefrieren; danach hörte die Epidermisproliferation auf, Hyperämie und Leukocyten verschwanden. Die Haut hatte sich dem Kältetrauma angepaßt und war unempfindlich gegen gewisse mechanische Insulte geworden; so unter anderen auch gegen Radium. Aber schon bei der doppelten Normaldosis hörte diese immunisierende Wirkung auf.

2. Zu einem gleichen Ergebnis gelangte Werner durch Erhitzen der Epidermis auf 50 bis 52 Grad.

3. Wiederholte Anwendung von Kroton- oder Terpentinöl führte zu Nekrosen, die ebenfalls eine erhöhte Toleranz zur Folge haben sollten.

Und schließlich gelang ihm eine „Immunisierung" durch Radiumstrahlen selbst. Er bestrahlte 6 Tage hindurch täglich 10 bis 13 Mal mit einstündigen Pausen in kleinen Dosen. Dadurch entstand zunächst eine Hypertrophie der bestrahlten Region und schließlich eine Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen die Radiumeinwirkung. Die Resistenz bestand aber nur gegenüber relativ geringen Dosen und für unbestimmte Dauer. Das Auftreten von Hautverdickungen an den bestrahlten Stellen nach 2 oder 3 Wochen war eine weitere unerfreuliche Begleiterscheinung.

Man ersieht aus der Vielzahl der Versuche, daß keiner von ihnen zu einem eigentlich befriedigenden Ergebnis führte und eine Anwendung als Therapeutikum dürfte vollends nicht erfolgt sein. Wenn einige Autoren überdies festgestellt haben wollen, daß derartig behandelte Hautstellen einen cancroidartigen Charakter tragen oder wenigstens für das Entstehen eines Cancroids prädestiniert sind, so ist das eine Behauptung, die zwar noch nicht geklärt ist, aber sicher nicht empfehlend für eine Weiterentwicklung und praktische Anwendung dieser Versuche gewirkt hat.

Im Jahre 1909 veröffentlichte Schwarz einen Bericht, nach dem es ihm gelungen sei, auf andere Art und Weise zu einer Desensibilisierung zu gelangen. Er ging von der Voraussetzung aus, daß zwischen Stoffwechsel und Strahlensensibilität ein Zusammenhang besteht. Schwarz hatte an Getreidekeimlingen die Erfahrung gemacht, daß die Toleranzgrenze der Strahlenverträglichkeit bei einem Minimum an Stoffwechsel bedeutend höher liegt und umgekehrt; daß also eine Herabsetzung der Strahlenempfindlichkeit mit einer Verminderung des Stoffwechsels einhergeht. Die letzte Folge, die sich aus dieser Voraussetzung ergibt, wäre also eine Momentbestrahlung, die man in beliebig hohen Dosen bei völliger Aufhebung des Stoffwechsels applizieren könnte.

So weit ging Schwarz aber noch nicht. Er versuchte durch Kompression eine Anämisierung zu erreichen und die Vergleiche, die er und andere an derartig komprimierten und unbeeinflußten Stellen in Bezug auf die Empfindlichkeit gegen γ- und Röntgenstrahlen anstellten, führten zu Erfolgen, die Aussicht auf weitere gute Resultate boten.

Es sind in der Folgezeit Instrumentarien von den verschiedensten Autoren angegeben worden, deren Vielzahl sich dadurch erklärt, daß eine Kompression bei der Unterschiedlichkeit der zu bestrahlenden Angriffsflächen vielfach nicht ganz einfach ist. So gibt z. B. H. E. Schmidt eine Apparatur an, die besonders für Thorax und Abdomen Verwendung finden soll; also etwa bei Myomen, Mediastinaltumoren und Asthma bronchiale. Er verwendet dazu eine Trichterblende aus verbleitem Zinkblech von 22 cm Höhe; der obere Durchmesser beträgt 40 cm, die untere Öffnung wird durch eine abnehmbare 15×15 cm große Holzplatte abgeschlossen, die zur Kompression dient. Auf ihr liegt ein 1 mm starkes Al-Filter. Dieser Tubus wird vermittels von 4 Bändern über dem in Frage kommenden Körperteil an einem unter dem Patienten liegenden gepolsterten Rahmen befestigt.

Als recht wirkungsvoll hat sich die Anwendung der Bierschen Stauungsbinde erwiesen, die aus zusatzlosem Paragummi besteht und die Strahlen in gleicher Weise absorbiert wie die Haut. Sie wird in ein- oder zweifacher Lage um das erkrankte Organ gewickelt — etwa vorhandene Ulcerationen sind vorher mit Gaze abzudecken — und man erzielt so eine recht beträchtliche Kompressionsanämie. Der große Vorteil dieser Methode liegt vor allem darin, daß sie an fast allen Körperteilen anzuwenden ist. Auf dem gleichen Prinzip sind aufblasbare Gummimanschetten und Ballons aufgebaut.

Die von anderer Seite vorgeschlagene Anwendung von Preßluft dürfte auf zu große technische Schwierigkeiten stoßen und somit für die Praxis wenig geeignet erscheinen. Eine Kompression durch mit Sägespänen oder Korkstückchen gefüllte Billrothbattistsäckchen führt bei manchen Individuen unter keinen Umständen zum Erfolg.

Es sei jedoch in diesem Zusammenhange besonders darauf hingewiesen, daß eine zu lange dauernde Kompression die Nekrose des Gewebes fördert.

Chr. Müller gab eine Steigerung des Hautschutzes durch ein Verfahren an, in dem die Wirkung der X-Strahlen mit einer Hochfrequenzbestrahlung kombiniert ist. Die Hochfrequenzstrahlen dringen nämlich nach der Meinung des Autors in das Gewebe bis zu einer Tiefe von 4 cm ein und wirken nicht nur an der Oberfläche, wie d'Arsonval und Thomson behaupten. Müller belegt diese Ansicht mit von ihm angestellten Versuchen, nach denen er durch eine Schicht von Fleisch hindurch

die Belichtung einer darunter liegenden Platte zustande brachte. Bis zur gleichen Tiefe stellte er auch eine Anämisierung fest.

I. p. also Folgendes: man gibt anfangs einige Minuten mittelstarke Hochfrequenzstrahlen auf die Applikationsstelle, bestrahlt dann unter Belassung dieser mit Röntgenstrahlen und läßt hinterher die Hfr. noch kurze Zeit weiter wirken.

Erschwert wird die Anwendung dieser Methode zur Desensibilisierung durch folgende Punkte: 1. ist es notwendig, die weichen oder mittelharten Strahlen genauestens zu placieren. 2. setzen u. U. sehr starke Reaktionserscheinungen ein (Temperatur, Schweiß, Durstgefühl, Diarrhöen), bei deren Auftreten die Therapie sofort abgesetzt werden muß. 3. muß man darauf achten, daß die thermischen und mechanischen Effekte des Hochfrequenz f u n k e n s, die zur Hyperämie führen, durch Verhinderung der Funkenbildung ausgeschlossen werden. Dies geschieht am besten dadurch, daß man eine mit plumb. acet. getränkte Gazeschicht auf die Haut preßt und durch diese die strömende Hochfrequenzwirkung eindringen läßt. Außerdem warnt der Autor ausdrücklich vor einer Kombination mit Radium, da infolge der Kumulation schwerste Verbrennungen auftreten können.

Von 100 nach dieser kombinierten Methode behandelten Fällen blieben 32 % s. e., 36 % wurden günstig beeinflußt, 32 % völlig geheilt; unter diesen auch einige probeexcidierte, inoperable Carcinome.

Angaben über eine desensibilisierende Wirkung ultravioletter Strahlen widersprechen sich stark. J o n e s, S i m p s o n und P a c i n i treten für eine solche ein, während K e l l e r sie ganz entschieden in Abrede stellt.

Dann waren es R e i c h e r und L e n z, die einen neuen Weg beschritten, der in diesem Zusammenhang Beachtung verdient. Reicher und Lenz empfanden die Schwierigkeit einer Stauungsanämisierung außerhalb der Extremitäten durch die vorhin zitierten Kompressionsmethoden und suchten deshalb nach einem universal anwendbaren Mittel. So stießen sie auf eine Anämisierung durch Gaben von Adrenalin p. i., die sie hauptsächlich bei subcutanen malignen Tumoren anwandten.

Kurz vor einer Strahlenapplikation injizierten sie auf dem Bestrahlungsfeld eine Menge von 0,3 bis 1,0 ccm einer ein-promilligen Adrenalinlösung, die sie mit halbprozentigem Novocain und 0,9 prozentiger NaCl-Lösung versetzt hatten. Nach dieser

jedesmaligen Vorbehandlung konnten sie innerhalb von 2 Tagen 2 volle Erythemdosen geben, ohne dabei eine Hautschädigung zu beobachten.

Trotzdem empfiehlt sich aber eine Verteilung auf 3 oder 4 Tage nach der Art der modifizierten Expeditivmethode von Kienböck, da dadurch eine erhöhte Wirksamkeit des Adrenalins eintritt. So führt nämlich eine einmalige Verabreichung einer dreifachen Hautdosis zu Schädigungen ersten Grades, während solche bei Verteilung über 3 Tage ausblieben. Vergleichende Versuche ergaben jedenfalls, daß so vorbehandelte Stellen reaktionslos blieben, während die nicht injicierten eine Dermatitis ersten oder zweiten Grades zeigten. Auch die jugendliche Haut vertrug nach dieser Vorbehandlung eine volle Normaldosis ohne Reizerscheinungen, obwohl ihre Toleranz sonst unter der Hälfte liegt.

Die Wirkung dieser Methode wurde von F. M. Mayer mit dem gleichen Ergebnis nachgeprüft.

Reicher und Lenz bezweifelten die Annahme einer rein physikalischen Erklärung, daß nämlich die durch die Entleerung der Kapillaren entstandene Anämie die Absorptionsgröße der Haut vermindert und so allein zu einer Desensibilisierung führt. Sie berücksichtigen dabei auch noch, daß eine anämisierte Hautpartie viel dünner ist als eine normal durchblutete und so besonders auch weiche Strahlen subcutan wirksam werden können. G. Schwarz und H. E. Schmidt wollen den alleinigen Faktor in einer quantitativen Veränderung des Stoffwechsels sehen, während Reicher und Lenz auch eine qualitative berücksichtigt wissen möchten, deren Charakter, vielleicht der einer Oxydation, allerdings noch nicht festgestellt werden konnte.

Versuche, bei größeren Flächen dieselbe Wirkung mit Adrenalinsalben zu erreichen (20 g Adrenalin mit 50 g Eucerin) hatten wenig Erfolg; zwar konnte nach einer vorhergehenden Abschmirgelung der Haut eine deutliche Blässe erzielt werden, man erreichte aber durch diese mechanische Irritation geradezu das Gegenteil, nämlich eine Sensibilisierung.

Eine ausgedehntere Verwendungsmöglichkeit des Adrenalins erzielte man indessen durch die Anwendung der Iontophorese. Man ersetzte dabei die Injektion des Medikamentes durch eine differente Elektrodenwirkung.

Reicher und Lenz verwandten dazu eine Stammlösung, die sie mit 2 Teilen von halbprozentigem Novocain versetzen und

darin ein Mulläppchen tränkten. Dieses stellte dann den positiven Elektrodenpol des Adrenalins dar. Für kleine Flächen benötigten sie etwa 6 ccm, für größere kaum mehr als 9 ccm dieser Lösung.

Durch den galvanischen Strom wird nunmehr das Adrenalinchlorhydratmolekül während des Stromdurchganges dissoziiert, wobei das positiv geladene Kation als anämisierendes Mittel gegen die Kathode strömt. Die wirksamen Substanzen dringen an der Anode vermittels ihres elektroosmotischen Druckes in die Haut, die unter der differenten Elektrode liegt, und man erzielt so die gewünschte Anämie.

Zu beachten ist dabei, daß die Mulläppchen größer sind als die Elektroden, da sonst die Gefahr einer Randhyperämie besteht; auch die Elektroden wählt man lieber etwas breiter als das Bestrahlungsfeld. Die Kathode soll dem Bestrahlungsfeld gegenüber liegen. Holzknecht fand, daß bei starren Elektroden die Anämisierung keine gleichmäßige ist und gab papierdünnes Stanniol als geeignet an. Freud empfahl außerdem eine mäßige Kompression durch einen mit Korkstückchen gefüllten Sack; ein Beschweren mit Sandsäcken ist jedoch fehl am Platze, weil dadurch das Adrenalin ausgepreßt wird. Zu einer genauen Anpassung der Elektroden wird deshalb geraten, da an stärker komprimierten Stellen Stromdichten entstehen, die sich für den Patienten als stark brennende Schmerzen äußern. Außerdem ist zu beachten, daß bei Temperatur und nach vorangegangenem Gebrauch von Jodsalbe keine gleichmäßige Wirkung zu erreichen ist.

Die Größe der Stromstärke richtet sich naturgemäß nach der Größe der Elektroden; sie bewegt sich etwa zwischen 5 und 20 Milliampère. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß der Hautwiderstand mit der Quellung abnimmt. Eine ausreichende Blutleere wird im Allgemeinen nach 10—15 Minuten erreicht sein, abgesehen von individuellen Schwankungen. Als typisches Zeichen für einen kräftigen Ausfall bekommt der Patient eine Gänsehaut. Die maximale Intensität resistiert dann etwa für die Dauer einer halben Stunde. Sollten einige Stellen nicht genügend anämisiert erscheinen, so kann man diese durch Anwendung der Adrenalininjektion ergänzen.

Die Tiefenwirkung ist bei dieser Methode allerdings auch nicht sehr weitreichend, sie hat aber den Vorteil einer minimalen Resorption, sodaß keine Glykosurie und keine Blutdrucksteigerung auftreten; desgleichen ist eine spätere Hyperämie

nicht zu erwarten. Der Anwendungsbereich in der Praxis erstreckt sich also vor allem auf subcutane maligne oder benigne Affektionen, wie bei chirurgischer Tbc, bei der weniger der Sitz als das Alter ausschlaggebend ist, auf Pleuritis, Ascites und Apicitis incip.

Es ist anzunehmen, daß diese mit Röntgenstrahlen angestellten Versuche auch bei der Radiumtherapie den gleichen Erfolg haben.

Als Ergänzung der von Reicher und Lenz angegebenen Methoden veröffentlichte Glauner ein Verfahren, dessen Anwendung auch an Stellen möglich ist, die nicht im Injektions- oder Iontophoresebereich liegen.

Es gelang ihm, die bei einer protrahiert - fraktionierten Röntgenbestrahlung der Schleimhaut häufig auftretende Epithelitis durch einfache Schleimhautpinselungen mit Adrenalin 1 : 1000 erfolgreich zu bekämpfen. An tiefer liegenden, auch durch den Pinsel nicht zu erreichenden Stellen, z. B. am Oesophagus und im Pharynx applizierte er die gleiche Lösung durch Spray.

Vergleiche, die an so behandelten und nicht präparierten Feldern unter den gleichen Bedingungen angestellt wurden, ergaben wiederum eine stark erhöhte Toleranz nach der Adrenalineinwirkung.

Der von verschiedener Seite erhobene Einwand, daß die Epithelitis für die Strahlenmenge als Maßstab unbedingt erforderlich sei, da sie das Höchstmaß dessen darstelle, was an reparabler Schädigung zu ertragen ist, dürfte aus folgenden Gründen keine allzugroße Bedeutung haben: 1. Trotz Beobachtung der Epithelitis sind wiederholt Röntgen-Ulcera festgestellt worden. 2. liegen auf Grund zahlreicher Erfahrungen die Höchstdosen im Prinzip fest; Glauner gibt sie auf 6000 bis 6500 r an, wenn man genügend protrahiert und die Tagesdosis im Durchschnitt 200 r nicht übersteigt. Und 3. bildet die Beobachtung des Tumors selbst einen Anhaltspunkt für die Strahlenwirkung und somit auch für die Dosierung. Die Vorteile der Desensibilisierung scheinen demnach den Nachteilen gegenüber, die durch den Fortfall der Schleimhautreaktion entstehen, das Übergewicht zu haben.

Eine Anregung, deren Wirksamkeit sich in der Praxis allerdings noch nicht erwiesen hat, gibt Glauner durch den Hinweis, einer bei mehrfach bestrahlten Frauen auftretenden Rö-Cystitis durch Blasenpülungen mit Adrenalin zu begegnen.

Erwähnt sei schließlich noch eine von Auer und Witherbee aufgestellte These, nach der eine Desensibilisierung durch Injektion artfremden Eiweißes hervorgerufen werden soll. Dieser Ansicht wird aber von vielen widersprochen und manche stellten gerade das Gegenteil fest.

Zusammenfassung.

Man kann zwischen einem biologischen und einem physikalischen Hautschutz unterscheiden. Der erste gründet sich auf Methoden, die die Empfindlichkeit für das andere Verfahren beeinflussen, der zweite darauf, daß die Verteilung des Agens geändert wird.

Die Filterung und die Wahl einer genügend großen FHD bedeuten einen guten Schutz der Haut. Die Protrahierung wird in geringerem Maße als früher angewandt, die Fraktionierung hat gleichfalls eine starke Erhöhung der Toleranz zur Folge. Mehrfelderbestrahlung wird bei Tumoren angewandt, deren tiefe Lage eine einseitige Bestrahlung als unzureichend erscheinen läßt; sie ist am weitesten in der Kohler'schen Pendeltherapie ausgebaut. Sättigungsmethode und das Köhler'sche Metallnetzverfahren bieten gleichfalls manche Vorteile, während für einen Erfolg der Schwachbestrahlung keine Anhaltspunkte bestehen.

Die Immunisierungsversuche dürften nur historisches Interesse beanspruchen, während die Möglichkeiten einer Desensibilisierung im Sinne der Stoffwechselherabsetzung vermittels mechanischer Kompressorien und der Adrenalinverabreichung auf die oben beschriebenen Arten starke Berücksichtigung erfordert.

Über einen Hautschutz nach UV - Bestrahlung und nach Injektion artfremden Eiweißes weichen die Meinungen stark auseinander.

Schrifttum.

Freud: Fortschritte a. d. Gebiete d. Röntgenkunde, Bd. XV, S. 117.

Glauner: Strahlentherapie Bd. 55, S. 195.

Günsel: Strahlentherapie Bd. 65, S. 639.

Holthusen: Handbuch d. Strahlentherapie I, S. 685.

Kohler: Monatsschrift für Krebsbekämpfung 1939, Heft 5.

Kohler-Henkel: Zentralblatt f. Chirurgie 1938, Nr. 45.

Köhler: Münchn. med. Wochenschr. 1909, Nr. 24.

Müller: Münchn. med. Wochenschr. 1910, Nr. 28.

— Münchn. med. Wochenschr. 1912, Nr. 28.

Reicher u. **Lenz:** Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 1.

Rieder u. **Rosenthal:** Lehrbuch der Röntgenkunde III, S. 173.

Schmidt: Fortschritte a. d. Gebiet d. Röntgenkunde Bd. 21, S. 362.

Schwarz: Münchn. med. Wochenschr. 1909, Nr. 24.

Werner: Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 28.

Lebenslauf.

Ich, Adolf Edeling, wurde am 1. Aug. 1915 zu Dessau als Sohn des Landgerichtsdirektors und Geheimrats Dr. jur. Rudolf Edeling und seiner Ehefrau Clara, geb. Hentrich, geboren. Nach einem dreijährigen Besuch der dortigen Volksschule war ich 9 Jahre Schüler des Friedrichs-Gymnasiums und bestand Ostern 1934 die Reifeprüfung. Im Anschluß daran war ich ein halbes Jahr als Redaktionsvolontär tätig, um im Herbst 1934 das zeitungswissenschaftliche Studium in Heidelberg zu beginnen. Im 2. Semester nahm ich dort das medizinische Studium auf, das ich in Königsberg fortsetzte und in München 1940 mit dem Staatsexamen beendete.